DIE WIRKUNG DES ADRENALINS AN ISOLIERTEN SCHLAGENDEN HERZSTREIFEN

ZUGLEICH EIN BEITRAG ZUR FRAGE DER ENTSTEHUNG GRUPPENWEISE UNTERBROCHENER HERZTÄTIGKEIT

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT ZU GÖTTINGEN

VORGELEGT

VON

FRIEDRICH HARRIES

AUS KIEL

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN

1917

Der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

vorgelegt am 3. Juli 1917

Referent:
Privatdoz. Dr. Loewe

Korreferent:
Prof. Dr. Jensen

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

Einleitung.

Die Prüfung pharmakologischer Einflüsse am Herzen wird bekanntlich durch die funktionelle Komplexität dieses Organs erschwert. Allen Bemühungen, Wirkungen einzelner pharmakologischer Agenzien auf Teilorgane dieses Apparates zu beziehen, stellt sich der Umstand in den Weg, daß die Isolierung der zu prüfenden Teilorgane unter Unversehrterhaltung ihrer Funktion auf Schwierigkeiten stößt. Die wichtigste Funktion des Herzmuskels, seine rhythmische Schlagtätigkeit, leidet nach den bisherigen Anschauungen und Erfahrungen — und zwar unabhängig von ihrer theoretischen Zurückführung auf neurogenen oder myogenen Boden — rein praktisch bei der Abtragung der nervösen Begleitapparate von den muskulären Elementen, in dem Maße, daß ein zum Studium des Herzschlags und seiner pharmakologischen Beeinflußbarkeit geeignetes Objekt kaum mehr vorliegt, wenn solche die funktionelle Unversehrtheit beeinträchtigenden Maßnahmen vorgenommen wurden. So sind denn alle pharmakologischen Prüfungen am gesamten, bestenfalls vom vasculären und nervösen Zusammenhang mit dem Körper getrennten Organ vorgenommen worden. Selbst der Physiologe hat seine Prüfungen der normalen Herzfunktion meist an dem Gesamtorgan unternommen. Haben doch Zerstückelungsversuche, in denen versucht wurde, sei es auch nur durch die Inaugenscheinnahme der abgetrennten und feucht aufbewahrten Stücke, die Fortdauer der Schlagfunktion festzustellen, zu der Ansicht geführt, daß durch den Eingriff die Funktionsfähigkeit des isolierten Herzstückes zum mindesten stark beeinträchtigt wird. Vor allem gilt dies von jenen Herzteilen, die unter dem Gesichtspunkte genauer Ermittlung pharmakologischer Angriffe die erstrebenswertesten Versuchsobjekte wären, nämlich den gan-

glienarmen Kammerteilen in hinreichender Entfernung von den Atrioventrikulargrenzen.

Wie Loewit[1]) aus seinen Erfahrungen bei solchen Zerstückelungsversuchen schließt, sind gerade derartige Herzteile für eine spontane Schlagfähigkeit verloren. Wenn er Kammerteile aus dem Froschherzen durch seinen „tiefen Ventrikelschnitt", d. h. einen Schnitt 1—1½ mm kammerwärts von der Atrioventrikularfurche, loslöste, so machten diese zwar 10—20 Schläge (deren Frequenz er als rasch beschrieb, nicht ohne hervorzuheben, daß sie die Vorhofsfrequenz nie erreichten), erwachten dann aber ohne äußeren Reiz niemals wieder zur Schlagtätigkeit. Seine Überzeugung von der Schlagunfähigkeit solcher tiefliegender ganglienarmer Herzteile war so fest, daß er vermutete, ein vorübergehendes Wiedererwachen der Schlagtätigkeit, wie es in einzelnen Fällen vorkam, auf einen Eintrocknungsreiz an den auf feuchten Platten beobachteten Herzstücken zurückführen zu müssen, zumal er eine solche Wiederbelebung sonst nie beobachten konnte. So galt denn die Beobachtung Gaskells[2]), der vom Schildkrötenherzen tiefe Kammerstreifen, die er selbst als Streifen der Spitze bezeichnet, unter geeigneten Bedingungen zu rhythmischer Schlagtätigkeit erwecken konnte, als Ausnahmefall an einer besonders geeigneten Tierart.

In jüngster Zeit sind nun auch solche isolierte Herzteile einer Prüfung ihrer pharmakologischen Funktionsbeeinflussung zugänglich geworden. Loewe[3]) fand, daß unter recht einfachen Bedingungen in rhythmischer Schlagtätigkeit weiterlebende Herzteile auch aus tiefen Kammergegenden, und zwar sowohl von Kalt- wie von Warmblüterherzen, gewonnen werden können. Seine pharmakologischen Beobachtungen an solchen isolierten, überlebenden Herzstreifen ließen ein näheres Eingehen auf die Verhältnisse ihrer Adrenalinbeeinflußbarkeit aussichtsreich erscheinen. Ich habe daher auf seine Veranlassung die Prüfung der Adrenalinwirksamkeit an diesen Herzkammerstreifen unternommen.

Die Hauptfrage, mit der sich demgemäß meine Versuche zu beschäftigen hatten, war die, inwieweit sich die Herzwirksamkeit des Adrenalins auch an dem hier zur Untersuchung gebotenen Objekt feststellen läßt. Mit der neuen Methode, die unseren Versuchen zugrunde gelegt ist, war es möglich, die Funktionsbeeinflussung von Herzteilen zu studieren, bei denen die Beteiligung von nervösen Elementen noch in einem weiteren Maße ausgeschaltet ist, als bei ausgeschnittenen oder durch andere Eingriffe von den Verbindungen mit außerhalb des Herzens liegenden nervösen Apparaten abgetrennten, unzerteilten Herzen. Im Mittelpunkte unserer Betrachtung stehen demgemäß die Versuche, die an Streifen aus der Mitte der Kammer vorgenommen wurden.

Wenn schon Sinus und Vorhof des Froschherzens nach Entfernung der Remakschen und der Vorhofsganglien als nahezu ganglienfrei betrachtet werden dürfen[4]),

[1]) Archiv f. d. ges. Physiol. **23**, 313. 1880.
[2]) Gaskell, Journ. of Physiol. **6**, 43. 1883—1884.
[3]) Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **6**, 289.
[4]) Hofmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **60**, 142. 1895.

so muß die Bezeichnung „ganglienfrei“ oder zum mindestens „sehr ganglienarm“ in noch weitergehendem Maße für diese Kammerstreifen berechtigt sein, nachdem nach Gaskell, Krehl und Romberg, Porter in Streifen aus den Ventrikeln oder dem Vorhof des Schildkrötenherzens, ja selbst in Muskelstücken aus dem Säugerventrikel nur höchstens einige wenige Ganglienzellen auffindbar sind. An nervösen Elementen sind freilich außer im embryonalen Herzen und der Herzspitze überall noch Nervennetze vertreten; diese und ebenso jene besondere Gattung von kleinsten Ganglienzellen, die Bethe[1]), wie vor ihm schon Gerlach[2]), an dem marklosen Nervenplexus beschrieben hat, sind selbstverständlich auch in unseren Herzstreifen nicht ausgeschaltet.

Von vornherein konnten bestimmte Erwartungen über den Ausfall der Adrenalinwirkung an solchen ganglienarmen, schlagenden Herzstreifen nicht gehegt werden. Die bisherigen Anschauungen ließen alle Möglichkeiten offen. Werden doch reizerregende Apparate, eigentlich ohne Mitberücksichtigung der Frage, inwieweit in den betreffenden Herzteilen nervöse Zentralapparate vom Charakter von Ganglienzellen oder -knoten vorhanden sind, nicht nur im Sinus oder Atrioventrikularknoten, sondern in allen Teilen des Herzens angenommen. Inwieweit die Adrenalinwirkung am Herzen, die ja zunächst allgemein als Acceleranserregung betrachtet wird, in der Tat als Wirkung auf die Endigungen des Herzsympathicus zu beziehen ist, oder inwieweit sie in die reizerzeugenden Apparate, die „motorischen Herzzentren“, zu verlegen ist, dazu Stellung zu nehmen, wird in der Literatur dadurch umgangen[3]), daß besonders enge Beziehungen zwischen den Acceleransendigungen und den motorischen Herzzentren angenommen und ausdrücklich die Giftwirkungen auf die Endapparate der Förderungsnerven mit den Wirkungen auf die motorischen Zentren des Herzens identifiziert werden.

Die erste Beschreibung der Adrenalinwirkung haben Oliver und Schäfer[4]) gegeben. Sie fanden am Froschherzen bereits alle Kennzeichen einer als Förderung zu bezeichnenden Wirksamkeit des Adrenalins: Vergrößerung der Herzausschläge und Beschleunigung seiner Frequenz waren regelmäßige Merkmale. Darüber hinaus gab sich ihnen ein belebender Einfluß des Adrenalins darin zu erkennen, daß an den Herzen, an denen die weiter unten genauer zu erörternde Gruppenbildung aufgetreten war, mit Adrenalin wieder anhaltende regelmäßige Tätigkeit bewirkt werden konnte. Mächtige Amplituden- und Frequenzvermehrung waren auch die Merkmale, die Gottlieb[5]) bei seinen ausführlichen Untersuchungen am Säugerherzen für die Adrenalinwirkung angeben konnte. Ebenso konnte Boruttau[6]) die Adrenalinwirkung als „Erhöhung der Schlagfähigkeit und Steigerung des Druckes“ kennzeichnen und feststellen, daß die Arbeit der einzelnen Systole nicht

[1]) Bethe, Allg. Anatomie und Physiologie des Nervensystems, S. 91. Leipzig 1903.

[2]) Gerlach, Virchows Archiv **66**, 211. 1876.

[3]) Meyer und Gottlieb, Experim. Pharmakologie 3. Aufl., S. 240.

[4]) Oliver und Schäfer, Journ. of Physiol. **17**, 9. 1894—1895.

[5]) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **38**, 99. 1897.

[6]) Archiv f. d. ges. Physiol. **78**, 97. 1899.

unbeträchtlich vergrößert wird. Cleghorn[1]) beobachtete als augenfälligste Adrenalinwirkung auf ausgeschnittene Warmblüterherzstreifen verstärkte Kontraktionen. Schließlich bestätigte auch Hedbom[2]) einen fördernden Herzeinfluß des Adrenalins im Sinne der bisher genannten Untersucher. Hedbom weiß freilich auch Beobachtungen anzuführen, die, wenn auch mit Vorsicht, zum mindesten als ein auf eine Förderungsphase folgender leistungsverringernder Einfluß zu deuten sind. Er beobachtete am Gesamtherzen nach Ablauf einer Adrenalinförderungsphase auffällig häufig Neigung zur Gruppenbildung und Abnahme der Herzleistung.

Wenn aus allen diesen Versuchen naturgemäß von den Beobachtern eine Beeinflussung fördernder, auch an isolierten Herzen noch erhaltener Apparate erschlossen wurde, so sind doch ihre Meinungen über den genauen Angriffspunkt unsicher. Gottlieb z B., der sich als einziger nicht mit der unbestimmten Annahme eines Einflusses auf die Acceleransfunktion begnügen wollte, schloß auf einen Angriff des Adrenalins an den intrakardialen Ganglien, eine Annahme, die heute durch die Untersuchungen Herings[3]) bereits aus physiologischen Verhältnissen heraus unwahrscheinlich gemacht wird. Denn Hering fand, in Bestätigung der Ansicht von Krehl und Romberg, bei der Sympathicusreizung am absterbenden Herzen Verhältnisse, die darauf hinweisen, daß im intrakardialen Verlauf der Sympathicusfasern zu ihrem muskulären Erfolgsorgan ganglionäre Zwischenapparate nicht eingeschaltet sein können; zu einer Zeit nämlich, nach welcher Apparate von der kurzen Überlebefähigkeit von Ganglienzellen bereits längst abgestorben sind, war die Sympathicusreizung noch unverändert wirksam.

Auch schon in physiologischer Hinsicht waren naturgemäß an unseren Kammerstreifen eigenartige Verhältnisse zu erwarten, die nicht nur für die Erklärung herzphysiologischer Fragen, sondern auch für eine Beleuchtung der Adrenalinwirkungen beachtenswert sein mußten. Unter gewissen Bedingungen sind am Herzen Erscheinungen regelmäßig abgeänderter Schlagtätigkeit zu beobachten, die von jeher für das Problem der Entstehung des Herzschlages als bedeutungsvoll betrachtet wurden. Luciani[4]) hat zum ersten Male beobachtet, daß am künstlich durchströmten Froschherzen Gruppen von Kontraktionen auftraten, die durch verschieden lange Ruhepausen voneinander getrennt sind.

Er konnte diese Erscheinung der seitdem nach ihm benannten „Lucianischen Perioden" hervorrufen, wenn er die Durchströmungsflüssigkeit stagnieren ließ, und sie machten einer regelmäßigen Schlagfolge Platz, wenn die Füllungsflüssigkeit wieder gewechselt wurde. Seitdem haben sich viele Untersucher mit dieser anziehenden Erscheinung beschäftigt [Roßbach[5]), Sokolow und Luchsinger[6]), Langendorff[7]), Öhrwall[8]), Straub[9])]; und man kann wohl als letzte Antwort

[1]) Amer. Journ. of Physiol. **2**, 273. 1899.
[2]) Skand. Archiv f. Physiol. **8**, 147. 1898.
[3]) Hering, Archiv f. d. ges. Physiol. **99**, 245. 1903.
[4]) Luciani, Arbeiten aus d. physiol. Anstalt in Leipzig 1873, S. 194.
[5]) Roßbach, Sächsische Ber. **26**, 193. 1874.
[6]) Sokolow und Luchsinger, Archiv f. d. ges. Physiol. **23**, 294. 1880.
[7]) Langendorff, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1884, Supplement, S. 103.
[8]) Öhrwall, Skand. Archiv f. Physiol. **8**, 46. 1898.
[9]) Straub, Schmiedebergs Archiv **45**, 46. 1901.

auf die Frage ihrer Entstehung aus den bisher vorliegenden, zum Teil sehr sorgfältigen und ausführlichen Untersuchungen die ableiten, daß Erstickung den Anlaß zu dieser Gruppenbildung darstelle.

Nach den ersten Beobachtungen Loewes an seinen Herzstreifen tritt die Erscheinung der Lucianischen Periode bei diesen keineswegs regelmäßig auf, ist aber in einer ziemlich großen Zahl von Fällen zu beobachten. Es war daher auch für mich von Wichtigkeit, ihrem Vorkommen und ihrer Beeinflußbarkeit durch Adrenalin mein Augenmerk zu schenken.

Experimenteller Teil.

A. Methodik.

Zu den Versuchen wurden Längs- und Querstreifen von verschiedenen Stellen des Froschherzens (R. esculenta) benutzt. Die Streifen wurden von den in toto schlagenden Herzen durch geeignete Schnitte abgetrennt. Ringstreifen wurden dann noch an beliebiger Stelle aufgeschnitten.

Die Streifen wurden zwischen zwei Federklammern ausgespannt. Die eine war an einem zum Boden des Flüssigkeitsgefäßes geführten, rechtwinklig gebogenen Glasrohr befestigt, das gleichzeitig die Sauerstoffzufuhr besorgte; die andere war durch verstellbaren Faden am Schreibhebel suspendiert. Das 50 cmm fassende, mit einem vom Boden aufsteigendem Winkelrohr zu Abheberung des Inhaltes versehene Gefäß wurde mit Ringerscher Lösung[1]) beschickt. Das Gefäß war gleichzeitig mit einem Thermometer montiert. Von einer Regulierung der Badtemperatur konnte jedoch abgesehen werden, da sie während aller Versuche gleichmäßig auf die Zimmertemperatur von 22° C eingestellt war und sich deshalb eine Rücksichtnahme auf die vielfach studierten Verhältnisse der Temperaturabhängigkeit der Herzfunktion[2]) erübrigte. Die Versuche wurden teils ohne Sauerstoffzufuhr, teils unter Durchperlung des Badgefäßes mit Sauerstoff ausgeführt. Der suspendierte Streifen schlug manchmal, ziemlich gleichgültig, welchem Herzteil er entstammte, unmittelbar nach der Überführung ins Bad spontan, in anderen Fällen erholte er sich nach kurzer Zeit, unter Umständen auf leichte mechanische Reize hin.

Neben den beiden Versuchsreihen an schlagenden Längs- und Ringstreifen wurde eine dritte Reihe von Versuchen an solchen Streifen angestellt, die im Bade dauernd im Stillstand verharrten.

B. Versuche.

Im folgenden werden zunächst die Berichte der einzelnen Versuche, und zwar in Tabellenform wiedergegeben; eine kurze Zusammenfassung der Einzelergebnisse wird jedem Versuch angeschlossen, ferner gegebenenfalls die zugehörige Kurve beigefügt.

In den Tabellen findet sich neben der Zeitangabe der ersten Spalte in der zweiten Spalte jeweils der am Herzstreifen vorgenommene Eingriff verzeichnet, näm-

[1]) Im Liter: 6,0 g Natriumchlorid, 0,075 g Kaliumchlorid, 0,1 g trock. Calciumchlorid, 0,1 g Natriumbicarbonat.

[2]) Schelske, Meißners Jahresber. 1860, S. 527. — Cyon, Sächs. Ber. **18**, 271. 1866. — Stewart, Journ. of Physiol. **13**, 119, 124, 130. 1892.

lich: Zusatz der Giftlösung bis zu der beigefügten Giftkonzentration der Badflüssigkeit, Ersatz der Giftlösung durch giftfreie Ringerlösung („Wasserwechsel"), Veränderung der Belastung, mechanischer Dehnungsreiz (der durch Emporschnellenlassen des bis zu einer bestimmten Marke heruntergedrückten Schreibhebels ausgeübt wurde) u. a. m. In Spalte 3 findet sich die Dauer der einzelnen Schlagperiode, in Spalte 6 die Dauer der einzelnen Stillstandperiode in Sekunden aufgezeichnet; beide Registrierungen hatten naturgemäß nur in den Fällen statt, in welchen die Lucianische Gruppenbildung zustande gekommen war. Nach Möglichkeit wurde außerdem in Spalte 4 die Schlagfrequenz pro Minute, in Spalte 6 die Durchschnittsamplitude der Herzschläge zum betreffenden Zeitpunkt verzeichnet. Alle Zeitbestimmungen sind das Ergebnis von Messungen, die entweder während des Versuchs mit der Stoppuhr oder nachträglich durch Ausmessung der Kurve vorgenommen wurden.

Sämtliche Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Die Suspendierung des Herzstreifens erfolgte durchgehends am schreibenden Hebelarm: daher Abstrich = Systole.

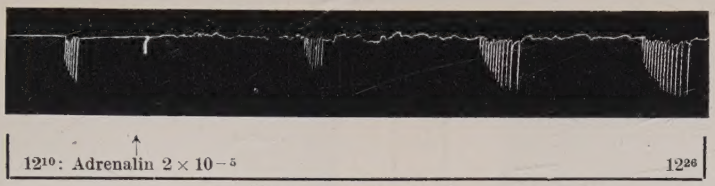
Versuch 1.

Mitte der Kammer (Ringstreifen).

Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Dauer der Schlagperiode Sek.	Dauer der Schläge pro Minute	Dauer der Schlaggröße in mm	Dauer der Stillstandsperiode Sek.	
11	40	Beginn	165	25	0,4	—	(Überbelastung ca. 1 g.)
			—			150	
11	45		80	20	<0,4	—	
			—			118	
			60	15	0,3	—	
11	52	2 : 100 000 Adrenalin	73	18	0,1	—	Unter Adrenalinwirkung schlagfreie Period. kürzer.
						90	
						60	
						60	
						28	
11	55						Seit 11,55 keine Stillstandsperiode mehr.
11	52			10	<0,1		
12	05	2 : 100 000 Adrenalin		11	<0,1		
12	10	2 : 100 000 Adrenalin		10	<0,1		
12	18	Abnahme des Gewichts					Nach einigen Schlägen erfolgt Stillstand. Nach 2 Minuten Wiederauftreten des Ausschlags.
12	22		100	10	0,1	—	
12	27		—			65	
12	30		—			64	
12	40						Seit 12,40 keine Ausschläge mehr.
12	45	1 : 100 000 Adrenalin	—			—	Keine Wirkung.
12	50	2 : 100 000 Adrenalin	—			—	Keine Wirkung.

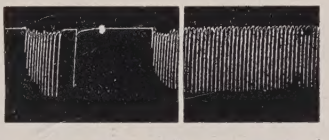
1. Versuche an schlagenden Ringstreifen aus der Herzkammer.

Zunächst wird eine Reihe von Versuchen wiedergegeben, die ausschließlich an in der beschriebenen Weise aus der Mitte der Herzkammer



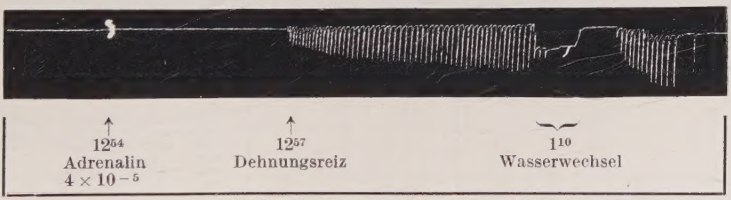
Kurve 1. Zu Versuch 2.
Adrenalinwirkung: Verkürzung der schlagfreien Perioden; Verlängerung der Schlagperioden; Vergrößerung der Amplitude.
Beispiel der Treppenbildung.

entnommenen Ringstreifen angestellt wurden. Der obere Schnitt war stets mindestens 1 mm spitzenwärts von der Atrioventrikularfurche geführt, der untere Schnitt hatte zuvor die Herzspitze in wechselnd großer Ausdehnung abgetragen.



Kurve 2. Zu Versuch 2.
Adrenalinwirkung: Beispiel der Umwandlung gruppenweiser Schlagtätigkeit in ununterbrochene.

Der Versuch 1 zeigt die Lucianischen Perioden und die Bowditchsche Treppe. Ohne Sauerstoffzufuhr nehmen die Schlagperioden an Dauer ab. Dies könnte also zunächst für die Erstickungsgenese ins Feld geführt werden. Indessen nehmen auch die Stillstandsperioden ab. Die Frequenz nimmt gleichfalls ab, dabei aber auch die Amplitude. Gleichzeitig tritt die Treppe mit zunehmender Erstickung weniger deutlich hervor.



Kurve 3. Zu Versuch 2.
Adrenalinwiederbelebung kommt erst unter Zuhilfenahme eines mechanischen Reizes zustande.

Die ziemlich hohe Adrenalingabe (2 : 100 000) vergrößert die Länge der Schlagperioden und kürzt die Stillstandsperioden. Auch die Frequenz wird gebessert, wenn auch freilich nur vorübergehend. Auf die Schlaggröße hat die Adrenalingabe keine Wirkung. Wiederholung der gleichen, ziemlich hohen Adrenalingabe hat wieder vorübergehende

Versuch 2.

Mitte der Kammer (Ringstreifen).

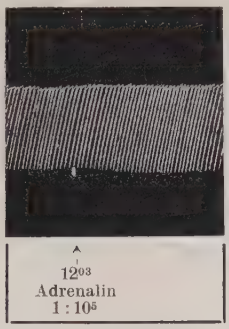
Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Dauer der Schlag-periode Sek.	Dauer der Schläge pro Minute	Dauer der Schlag-größe i. mm	Dauer der Stillstands-periode Sek.	
10	56	Beginn	10		0,6	—	
						120	
10	59	Atropin 1 : 100 000	—			210	
			13		0,4	—	Schlaggröße mit jeder Systole etwas zunehmend.
			—			210	
			15		0,4	—	
			—			430	
11	25	Atropin 2 : 100 000			0,3		
11	27	Wasserwechsel	15		0,5	—	
			12				
11	32	Mehrfacher mech. Reiz					3 Schläge.
11	40	Adrenalin 1 : 100 000	18	19	0,5	—	
			—			220	
12	10	Adrenalin 2 : 100 000	22	22	0,4	—	
			—			180	
			48	16	0,6	—	
			—	(21)		135	
			60	15	0,7	—	
12	27	Wasserwechsel		(18)			
12	28			13	0,9		
12	29	Adrenalin 4 : 100 000	—	(18)		60	Beginn einer länger. Schlagperiode.
12	32			13	0,9		
12	35			15	0,9		
12	45	Wasserwechsel					2 Minuten nach Wasserwechsel verminderte Frequenz, geringe Abnahme der Schlaggröße, schließlich Stillstand.
12	54	Adrenalin 4 : 100 000	—			—	
12	57	3 maliger Dehnungsreiz		15	0,4		Wiederbeginn einer längeren Schlagperiode.
1	10	Wasserwechsel	—	11		40	
			70	11	0,6		Beginn einer Stillstandsperiode.
1	14	3 maliger Dehnungsreiz	—			—	
1	18	3 maliger Dehnungsreiz	70		0,7		Dann dauernder Stillstand.

Besserung der Leistung zur Folge, freilich nur erkennbar an der Besserung der Frequenz.

Gesamtlebensdauer 47 Minuten.

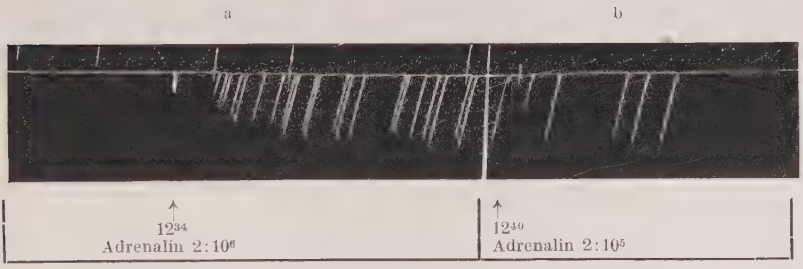
In Versuch 2 finden sich trotz Sauerstoffzufuhr dauernd Lucianische Perioden und starke Bowditchsche Treppen.

Kurve 4. Zu Versuch 3.
Atropinwirkung:
Flüchtige Amplitudenvergrößerung, Frequenzsteigerung.



Kurve 5. Zu Versuch 3.
Adrenalinwirkung: Flüchtige Amplitudenvergrößerung und Frequenzvermehrung durch niedrige Konzentration.

Atropin vermag die Dauer der Stillstandsperiode nicht günstig zu beeinflussen, die Dauer der Schlagperioden ist nach Atropin verlängert und geht nach dessen Fortnahme wieder ein wenig herunter. Freilich scheint diese Zunahme mindestens zum Teil in der auch außerhalb der



Kurve 6. Zu Versuch 3.
a) „Wiederbelebender" Einfluß kleiner, b) schädigender Einfluß größerer Adrenalinkonzentration

Atropinumspülung stetig fortschreitenden Verlängerung der Schlagperioden begründet.

Adrenalin in ziemlich großer Dosis (1 : 100 000) verlängert die Schlagperioden, ohne die Schlaggröße zu beeinflussen. Die doppelte Adrenalingabe verlängert die Schlagperioden und erhöht die Schlaggröße. Nach Wasserwechsel allerdings weitere Zunahme der Schlaggröße, während die Länge der Schlagperioden eher abnimmt. Die noch größere

Versuch 3.

Mitte der Kammer (Ringstreifen).

Zeit Std.	Min.	Sek.	Eingriff	Dauer der Schlagperiode Sek.	Zeitabstand zwischen den einzelnen Schlägen	Schläge pro Minute	Schlaggröße in mm	Stillstandsperiode Sek.	
11	20		Beginn	—				—	
11	22		0,1 Adrenalin	—				—	
11	23		0,2 Adrenalin	—				—	
11	24	30	0,5 Adrenalin	—				—	
11	29		Wasserwechsel	—				—	
11	30		Atropin				11,3		Von 11,30—11,36 dosierte Reize mit gleicher Reizausdehnung. Lösen eine kurze Schlagperiode von 5 treppenförmig wachsenden Schlägen aus.
11	36		Wasserwechsel, mechanischer Reiz				13,0		2 Zuckungen auf einen Reiz
11	43		Reiz				12,8		Einmalige Kontraktion. Bald darauf Spontanzuckung von 11,3.
11	44		0,2 Adrenalin				11,3		Kurz darauf eine Spontankontraktion.
11	46						12,5		Kurz nacheinander 2 Spontankontraktionen.
					7				
					6				
					10		14		Die Zahlen in Spalte 4 zeigen die unregelmäßige Zeitfolge der einzelnen Schläge dieser Erholungsphase des Streifens.
11	47				6		13,6		
					8				
11	49				4		14,7		
					16				
11	51				5		14,7		
					3				
					10				
					5				
					7				
					9				
					6				
					5				
					6				
					9				
					5				
					8				
11	52		Wasserwechsel						Amplitude sinkt treppenförmig ab bis:
11	57						12		

Versuch 3 (Fortsetzung).

Mitte der Kammer (Ringstreifen).

Zeit Std.	Min.	Sek.	Eingriff	Dauer der Schlagperiode Sek.	Zeitabstand zwischen den einzelnen Schlägen	Schläge pro Minute	Schlaggröße in mm	Stillstandsperiode Sek.	
11	58	20	0,05 Atropin						Treppenförmiger Wiederbeginn. Von der 3. Zuckung ab die in Spalte 4 verzeichneten Zuckungsabstände. Dabei treppenförmiger Abfall der Schlaggröße von einem Maximum von 13 mm bis auf 11 mm.
					6				
					7				
					4				
					8				
					7				
					6				
					4				
					3				
					4				
					4				
					3				
					3				
11	60				4				
12	02					13			
12	02		1 : 1 000 000 Adrenalin			10,5			
12	40					12	12		
12	05					12	12		
12	06					10			
12	08		0,5 Atropin						Kein merklicher Einfluß.
12	14		Wasserwechsel						Schlaggröße und Frequenz geringer.
12	20		0,05 Atropin						Treppenförmiger Anstieg der Schlaggröße von 3,2 auf 9,0.
12	34		0,1 Adrenalin						Häufig erfolgt auf 2 Doppelschläge längere Stillstandspause. Von solchen Doppelschlägen ist stets der 2. länger als der 1., und zwar 1,6 mm.
12	40		2 : 100 000 Adrenalin						Sofort Vergrößerung der Abstände, bald Stillstand.
12	50		Wasserwechsel						Bringt außer einer späten Einzelzuckung keine Erholung.
1	00		2 mal. Dehnungsreiz						Nach 2 mal. Dehnungsreiz kurze Gruppe gedehnter, unregelmäßiger, treppenförmiger, von 9 beim ersten, bis 12 beim 6. ansteigende Zuckungen. Dann wieder Stillstand.

Adrenalingabe von 4 : 100 000 wirkt immer noch bessernd auf die Frequenz, verändert die Schlaggröße nach keiner Seite, vor allem fällt mit ihrer Darreichung das Aufhören der Gruppenbildung und der Beginn ununterbrochener Schlagtätigkeit zusammen. Wegnahme dieser Adrenalinmenge hat Abnahme der Schlaggröße und Frequenz mit raschem Stillstand zur Folge.

Adrenalin in der gleichen hohen Dosis beseitigt erst auf mechanischen Reiz hin den Stillstand unter Treppenbildung, ohne Lucianische Perioden, dabei ist auch die höchste Schlaggröße wesentlich geringer als früher, während die Frequenz die gleiche ist.

Wasserwechsel bedingt sofort Stillstand, der nur noch einmal durch eine kurze Schlagperiode mit Treppe, verringerter Frequenz, aber gesteigerter Schlaggröße unterbrochen wird.

Mehrfacher Dehnungsreiz ist dann zuerst erfolglos, führt später zu einer kurzen Schlagperiode mit wesentlicher Zunahme der Frequenz und Schlaggröße.

Danach tritt keine Erholung mehr ein.

Gesamtlebensdauer 1 Std. 23 Min.

Bei Versuch 3 sehen wir, daß der anfängliche Dauerstillstand weder durch kleine noch durch große Adrenalingaben noch durch Atropin zu beheben ist. Erst mechanische Reize bewirken jeweils eine Einzelkontraktion von zunächst gleichbleibender Schlaggröße. Es folgt dann auf einen Einzelreiz eine Doppelzuckung von etwas höherer Schlaggröße, hierauf einzelne Spontanzuckungen von wieder etwas geringerem Ausschlag.

Eine kleine Adrenalindosis leitet dann eine ununterbrochene Schlagperiode von zunächst unregelmäßiger Frequenz und höherer Schlaggröße als zuvor ein.

Nach Wasserwechsel sinkt die Schlaggröße bis zu einer kurzen Stillstandsperiode, aus der unter schwacher Atropindosis treppenförmig Erholung bis zu einer zuvor nicht vorhanden gewesenen Frequenz auftritt, sowie Amplitudenvergrößerung, die aber bald wieder verschwindet. Eine sehr kleine Adrenalingabe macht kurze Steigerung von Ausschlag und Frequenz, führt dann aber bald in eine Stillstandsperiode über, die auch durch Atropin nicht hintangehalten werden kann, durch Wasserwechsel dagegen zur Auslösung gebracht wird.

Wiederholte schwache Atropingaben haben keinen wesentlichen Einfluß, dagegen leitet eine schwächere Adrenalingabe eine Schlagperiode mit hoher Schlaggröße ein. Ihr baldiger Stillstand wird durch große Adrenalingaben höchstens beschleunigt, durch Wasserwechsel nicht behoben.

Gesamtlebensdauer 1 Stunde 30 Minuten.

Versuch 4. Ein Ringstreifen aus der obersten Kammer, der sich unter geringer Adrenalingabe trotz fehlender Sauerstoffzufuhr

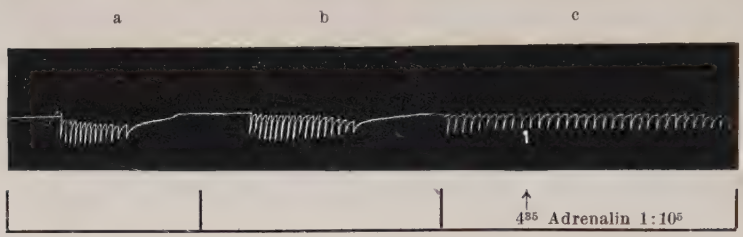
von den anfänglichen Lucianischen Perioden erholt und der von Anfang an keine Bowditchsche Treppe, sondern eine absteigende Treppe zeigt.

Versuch 4.

Oberste Kammer (Ringstreifen).

Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Dauer der Schlag-periode Sek.	Schläge pro Minute	Schlag-größe i. mm	Dauer der Schlag-periode Sek.	
4	14	Beginn (im Gefäß noch Reste von Adrenalin 2 : 1 000 000)	—	9	4,9	—	
			< 52	19,5	(3,5)		Frequenz und Schlaggröße innerhalb der Schlagperiode abnehmend.
			< 57	16,5	(3)	—	
4	25		—			81	
			< 73	18	3,5	—	Ausschläge abnehmend, ein wenig auch die Frequenz.
			—			70	
			< 95			—	
			—			50	
			< 135			—	
4	33	Adrenalin 2 : 100 000		17	0,3		Kein Stillstand mehr. Abnahme der Schlaggröße.
4	35	Adrenalin 4 : 100 000		13	0,2		Weitere Abnahme der Ausschläge.
4	37	Wasserwechsel		21	0,2		
4	39			21	0,2		
4	45	Adrenalin		21			Keine Änderung.
4	50	Adrenalin 2 : 1 000 000		22	0,1		Frequenz bleibt konstant. Weitere Abnahme der Ausschläge.
4	55	Adrenalin 6 : 1 000 000		25	0,1		Frequenz w. größer. Schlaggröße bleibt konstant.
4	58	Wasserwechsel					
5	00	Adrenalin 2 : 100 000		29	0,1		Frequenz wird größer. Schlaggröße nimmt ab bis zu einem fast unmerklichen Minimum.
				22	0,1		
5	12						Nach 12 Minuten allmähliches Erholen. Ausschläge werden wieder größer. Nach 15 Minuten vollkommener Stillstand.

In ziemlich schwacher Konzentration verkürzen sich bei Adrenalinanwesenheit (<2 : 1 Million) die Stillstandsperioden bis zum völligen Ausbleiben und verlängern sich gleichzeitig die Schlagperioden. Die Frequenz steigt unter Adrenalineinfluß zunächst an, sinkt dann nach dem Abklingen der Adrenalinwirkung ein wenig ab. Weitere größere

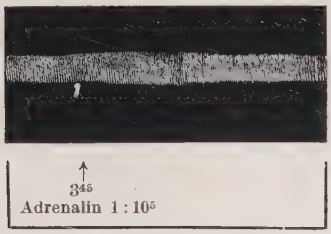


Kurve 7. Zu Versuch 4.
Beispiele absteigender Treppen ohne (a und b) und mit (c) Adrenalin.

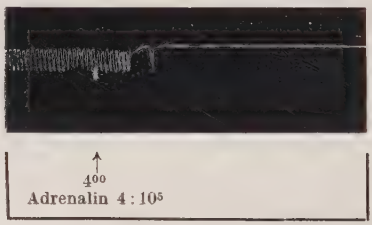
Adrenalingaben (2 : 100 000, bald darauf 4 : 100 000) verschlechtern Schlagzahl und Schlaggröße, bedingen freilich keine Wiederkehr von Stillstandsperioden.

Ausspülung dieser Adrenalinmengen bessert die Frequenz sehr merklich, verändert nicht die Schlaggröße.

Eine sehr kleine Adrenalinmenge (2 : 10 000 000) erhält die Frequenz auf ihrer Höhe, ohne die Ausschläge zu verändern. Wiederholung dieser



Kurve 8. Zu Versuch 5.
Adrenalinwirkung: Ausschließlich Amplitudenvergrößerung.



Kurve 9. Zu Versuch 5.
Schädigende Wirkung größerer Adrenalinkonzentration.

kleinen Dosis setzt ebenfalls keine Veränderung an Frequenz und Amplitude. Etwas größere Adrenalingabe (2 : 1 000 000) macht ebenfalls keine wesentliche Änderung der Frequenz, dagegen nimmt die Amplitude ab.

Gesamtlebensdauer 1 Stunde 13 Minuten.

2. Versuche an schlagenden Längsstreifen des Herzens.

Es war nun wichtig, diese Befunde an Ringstreifen mit dem Verhalten von Längsstreifen unter den gleichen versuchstechnischen und pharma-

kologischen Bedingungen zu vergleichen, noch wichtiger, den Vergleich der ganglienarmen Kammerstreifen mit ganglienreicheren Herzstreifen vorzunehmen. Daher wurden zu den folgenden Versuchen Längsstreifen aus dem Froschherzen benutzt, welche sich von der Mitte des Vorhofs bis zur Herzspitze erstreckten.

In Versuch 5 sehen wir bei Sauerstoffzufuhr keine Gruppenbildung. Adrenalin in ziemlich hoher Dosis (2 : 100 000) hat keinen wesentlichen Einfluß auf Frequenz, dagegen bewirkt es eine deutliche Besserung der Amplitude in diastolischem und systolischem Sinne. Dieselbe Adrenalinwirkung wiederholt sich bei doppelter Dosis. Auf weitere Verdoppelung der Adrenalindosis erfolgt rasch Stillstand, der durch mechanische Reizung, Wasserwechsel, wiederholte mittlere Adrenalin- und Atropingaben nicht mehr aufzuheben ist.

Gesamtlebensdauer 30 Minuten.

Versuch 5.

Von der Mitte des Vorhofs bis zur Herzspitze (Längsstreifen).

Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Dauer der Schlagperiode Sek.	Dauer der Schläge pro Minute	Dauer der Schlaggröße i. mm	Dauer der Stillstandsperiode Sek.	
3	30	Beginn		15	0,3	—	Beginn der ersten Ausschläge. Keine Stillstandsperiode.
3	40						
3	45	Adrenalin 1 : 100 000		44	0,4		Frequenz bedeutend vermehrt. Amplitude nur wenig.
3	48			22	0,3		Amplitude sowohl wie Frequenz abnehmend.
3	50	Adrenalin 2 : 100 000		40	<0,3		Frequenz bedeutend abnehmend, ein wenig auch die Amplitude.
3	55			18	<0,4		Frequenz wie Amplitude zeigen eine kleine Zunahme.
4	00	Adrenalin 4 : 100 000		14	0,3		Nach 7 Ausschlägen dann Stillstand.
4	05	3 mech. Dehnungsreize	—			—	
4	10	Wasserwechsel	—				
4	15	3 mech. Dehnungsreize	—		0,3	20	Dann ein kurzer Schlag.
4	18	Adrenalin 1 : 100 000	—			—	
4	20	Adrenalin 2 : 100 000	—			—	
4	45	Atropin 1 : 100 000	—				
4	50	Atropin 2 : 100 000	—		—	—	

Versuch 6.

Von der Mitte des Vorhofs bis zur Herzspitze (Längsstreifen).

Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Dauer der Schlagperiode Sek.	Schläge pro Minute	Schlaggröße i. mm.	Stillstandsperiode Sek.	
11	35	Beginn		31	0,3		Regelmäßige Ausschläge bis 11 Uhr 20.
11	20		—			120	
			38			—	
			—			140	
			32		0,1	—	
			—			145	
11	35	Adrenalin 2 : 1 000 000	40	28	0,3		Geringe Vergrößerung der Amplituden.
			—			100	
			30	26	0,3	—	Nach 50 Sek. Stillstandsperiode.
11	40	Adrenalin 6 : 1000 000					Längere Stillstandsperiode.
11	46	3 maliger Dehnungsreiz	30	27	0,4		
11	57	Wasserwechsel	30	27		—	
12	03	Adrenalin 2 : 1 000 000	—			—	
12	05	Adrenalin 2 : 1 000 000	—			—	
12	10	3 maliger Dehnungsreiz	30		0,3		Dann wieder Beginn der Stillstandsperiode.
12	13	Adrenalin 2 : 1 000 000	—			—	
12	16	Atropin 3 : 100 000	—			—	
12	21	Atropin 2 : 100 000	—			—	

Versuch 6. Lucianische Perioden trotz Sauerstoffzufuhr, Abnehmen der Schlagperiode, Zunahme der Stillstandsperiode, Abnahme der Amplitude und Frequenz.

Adrenalin in kleinster Dosis (2 : 1 000 000) verlängert die nächste Schlagperiode, verkürzt die folgende Stillstandsperiode, vergrößert sehr wesentlich die Amplitude und verringert die Frequenz. Die Schlagperiode verkürzt sich bald wieder.

Eine größere (6 : 1 000 000), aber noch als relativ gering zu betrachtende Adrenalindosis kann den Stillstand nicht beheben, begünstigt aber offenbar die Amplitudenvergrößerung in einer durch mechanischen Reiz erzeugten Schlagperiode.

Wasserwechsel und kleinere Adrenalingaben beheben den darauf erfolgenden Dauerstillstand ebensowenig wie Atropin.

Gesamtlebensdauer 55 Minuten.

3. Versuche an nichtschlagenden Kammerstreifen.

Es erschien schließlich noch zweckmäßig, allen diesen Versuchsergebnissen an schlagenden Herzstreifen eine Ergänzung dadurch angedeihen zu lassen, daß auch an von Anfang an nicht schlagenden Herzstreifen der Einfluß von Adrenalinzusätzen zur Umspülungsflüssigkeit geprüft wurde. Diese Versuche finden sich in der Tabelle I zusammengestellt. Die sehr einfachen Ergebnisse dieser Versuche, die den Erwartungen aus den Versuchen an schlagenden Streifen durchaus entsprechen, finden sich in dem Abschnitt Versuchsergebnisse zusammengestellt und erörtert.

Tabelle I.

Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Erfolg
		Versuch 7.	
3	50	1 : 100 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
4	00	1 : 100 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
		Versuch 8.	
11	20	Beginn.	
11	25	3 maliger Dehnungsreiz	Keine Wirkung.
11	30	2: 1 000 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
11	34	2: 1 000 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
11	36	3 maliger Dehnungsreiz	Nach 10 Sekunden 1 Kontraktion.
11	40	Wasserwechsel	Keine Wirkung.
11	43	3: 1 000 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
11	45	3 maliger Dehnungsreiz	Keine Wirkung.
11	50	3 maliger Dehnungsreiz	Nach 27 Sekunden Ausschlagperiode von 1 Min. 20 Sek. Stillstandsperiode
12	00	Wasserwechsel	
12	02	1: 1 000 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
12	35	1: 100 000 Atropin	Keine Wirkung.
12	40	2: 100 000 Atropin	Keine Wirkung.
12	45	2: 10 000 Atropin	Keine Wirkung.

Ergebnisse.

A. Adrenalinwirkung.

Den in der Einleitung erörterten Verhältnissen entspricht es, daß in großen Zügen die Adrenalinwirkung in unseren Versuchen an isolierten Ringmuskelstreifen aus der Kammermitte sich nicht von der vor allem von Gottlieb[1]) studierten Adrenalinwirkung am isolierten Herzen unterscheidet.

Wie aus den Versuchen 1, 2, 3 und 4 deutlich hervorgeht, läßt Adrenalin auch am isolierten, schlagenden Kammerstreifen das allgemeine

[1]) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. **38**, 99. 1897; **43**, 286. 1899.

Hauptkennzeichen seiner Herzwirksamkeit, eine Besserung der Herztätigkeit, hervortreten. Auch an diesen isolierten Herzteilen ist die Adrenalinwirkung häufig einer Deutung im Sinne des „Einflusses auf den Förderungsnerven des Herzens" zugänglich, insofern, als eine Steigerung der Frequenz in fast allen diesen Versuchen deutlich hervortritt, soweit in ihnen eine Adrenalinwirkung überhaupt zur Geltung kommt. Weniger gleichmäßig ist der Einfluß des Adrenalins auf die Amplitude. Eine Besserung der Schlaggröße unter Adrenalin tritt häufig deutlich zutage, indessen finden sich auch Versuche, an denen gerade an der Amplitude eine Wirkung des Adrenalins vollkommen vermißt wird.

Unsere Versuche, bei denen die Schlagleistung des Herzens mancherlei Störungen unterlag, boten nun besondere Gelegenheit, auch die augenfälligste Leistung des Adrenalins als Erregungsmittel der Herztätigkeit zu prüfen, nämlich seine Fähigkeit, das stillstehende Herz wieder zur spontanen Schlagtätigkeit zurückzuführen.

In dieser Eigenschaft erwies sich in unseren Kammerstreifenversuchen das Adrenalin nicht von besonders weitreichender Leistungsfähigkeit. Nur in einem einzigen Versuch (Versuch 3, vorletzte Darreichung von Adrenalin) gewinnt man den Eindruck, daß Adrenalin die kurz darauf erfolgende Ablösung des Stillstandes durch eine neue Schlagperiode begünstigt oder eingeleitet habe. In anderen Versuchen bei stillstehenden Herzstreifen vermochte Adrenalin, und zwar sowohl in kleinen wie in großen Konzentrationen, den Stillstand nicht aufzuheben. Wenn es nun auch nicht angängig ist, eine solche wiederbelebende Wirksamkeit des Adrenalins in jedem Falle zu verlangen, so bietet doch die Anordnung unserer Versuche eine Vergleichsmöglichkeit zur ungefähren Bemessung des Wirksamkeitsbereichs dieser Adrenalinwirkung. In Versuch 3 z. B. gelang es, das stillstehende Herz, bei dem Adrenalin versagt hatte, durch mäßige mechanische Reize zur rhythmischen Spontantätigkeit zurückzuführen. Verglichen also mit dieser wiederbelebenden Fähigkeit mechanischer Reize bleibt die tätigkeitsfördernde Wirkung des Adrenalins jedenfalls zurück.

Bis zu einem gewissen Grade ist dieser Vergleichsversuch zwischen mechanischer und Adrenalinreizung auch imstande, den Einwand zu entkräften, daß unsere Adrenalinversager mit einer zu starken Belastung des Herzstreifens zu erklären seien. Daß ein über unsere stets sehr geringe Belastung hinausgehender mechanischer Dehnungsreiz nicht nur keine schädigende Wirkung auf das Herz ausübt, wie eine solche starken mechanischen Reizen übereinstimmend zugesprochen wird, sondern sogar eine außerordentlich lange, in unsern andern Versuchen kaum wieder erreichte Periode regelmäßiger, ununterbrochener Schlagtätigkeit einleitet, ist ein deutliches Kennzeichen dafür, daß das Adre-

nalin gerade an diesem Herzstreifen die erforderlichen günstigen Spannungs- („Füllungs"-) Bedingungen vorgefunden hat.

In einer anderen Richtung dagegen bestätigen unsere Kammerstreifenversuche die Brauchbarkeit des Adrenalins als Erregungsmittel darniederliegender Herzfunktion. In vielen unserer Versuche arbeitet der Herzstreifen, wie erwähnt, in Form Lucianischer Perioden. In einzelnen Versuchen wurde nun die Dauer dieser Schlagperioden deutlich unter Adrenalinzufluß gebessert. In andern Versuchen freilich ist eine Entscheidung in dieser Frage schwer, weil, wie aus einzelnen Versuchsprotokollen hervorgeht, die Intervalle dieser Lucianischen Perioden mehrfach auch spontan sich fortschreitend verkleinerten. In einzelnen Fällen, und zwar auffälligerweise gerade bei hohen Adrenalindosen, war diese Verlängerung der Schlagperioden sogar der einzig merkliche Adrenalineinfluß, während Frequenz und Amplitude keine Veränderung erkennen ließen.

Über die Dosierung des Adrenalins geben unsere Versuche insofern keinen einheitlichen Anhaltspunkt, als die Wirksamkeit bestimmter Dosen in den einzelnen Versuchen und in den einzelnen „Lebensstadien" des einzelnen Streifens verschieden war. In mehreren Fällen, besonders an frischen, erst kurz überlebenden Streifen, waren bereits ziemlich kleine Adrenalinkonzentrationen (2 : 1 000 000) wirksam, während diese Konzentrationen und auch noch geringere in den Endstadien der gleichen Herzstreifen, wie auch in andern Versuchen, noch unwirksam waren. Umgekehrt wirkten bei einzelnen Versuchen auch hohe Dosen bessernd (Versuch 2), während in anderen diese unphysiologisch hohen Konzentrationen eine Verschlechterung der Herztätigkeit hervorriefen (z. B. Versuch 4 und 5).

Zum Vergleich waren nun auch 2 Versuche mit Längsstreifen angestellt. Die Längsstreifen reichten von der Mitte des Vorhofes bis zur Herzspitze und sind also als ziemlich ganglienreich anzusehen. In beiden Versuchen trat eine deutliche fördernde Wirkung des Adrenalins ein, jedenfalls bei nicht zu starken Dosen, und man kann sagen, daß in der Wirkung kein besonderer Unterschied ist zwischen einem nervenreichen Längs- und einem nervenärmeren Querstreifen. In Versuch 5 finden wir z. B. eine Vermehrung der Frequenz und eine deutliche Besserung der Amplitude sowohl in systolischem wie in diastolischem Sinne. Genau wie einige Ringstreifen arbeitete auch ein Längsstreifen (Vers. 6) trotz Sauerstoffzufuhr in Form Lucianischer Perioden. Auch bei diesem Längsstreifen fanden wir die Brauchbarkeit des Adrenalins als Erregungsmittel bestätigt, indem eine deutliche Verlängerung der Schlagperioden unter Vergrößerung der Schlaghöhe und Verkürzung der Stillstandsperioden eintrat.

Dagegen finden wir in beiden Versuchen, die mit Längsstreifen an-

gestellt wurden, daß größere Dosen Adrenalin keinen anregenden Einfluß mehr ausübten und einen ziemlich plötzlichen Stillstand zur Folge hatten. Dieser Stillstand ließ sich weder durch mechanische Reize noch durch kleinere Adrenalingaben, die nach Durchspülung wieder gegeben wurden, beheben.

Wir haben endlich auch Herzstreifen, die von vornherein nicht schlugen und auch durch kein anderes Mittel zum Schlagen zu bringen waren, in den Bereich unserer Untersuchung gezogen, teils um das Bild, das wir vom Adrenalin als Wiederbelebungsmittel gewonnen hatten, zu vervollständigen, teils auch, um die Frage der Tonusänderung unter dem Einfluß des Adrenalins einer Prüfung zu unterziehen. Diese Versuche sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Am wichtigsten schien zunächst, diese Frage an den ganglienarmen Kammerstreifen zu betrachten. Bereits aus den Versuchen an schlagendem Herzstreifen hatte sich ergeben, daß, wenn bei diesen Stillstände von merklicher Dauer eingetreten waren, eine Adrenalingabe fast regelmäßig zur Wiederbelebung der Schlagtätigkeit außerstande war. Wie zu erwarten war, bestätigen die Versuche der Tabelle I, die einer Wiederbelebung noch weniger zugänglich sein mußten, dieses Ergebnis in vollem Umfange. In keinem Falle gelang es, weder mit niederen noch mit hohen Adrenalindosen, eine Wiederkehr der Schlagtätigkeit zu bewirken.

Auch in der Frage der Tonusbeeinflussung dienen diese Versuche an ruhenden Kammerstreifen eigentlich nur der Bestätigung derer an schlagenden Herzstreifen. Ebensowenig wie sich dort unter Adrenalin eine merkliche Änderung der Tonusverhältnisse in der Ruhelage beobachten ließ, wurde auch hier bei den ruhenden Herzstreifen der einmal vorhandene Spannungszustand trotz der geringen und Spannungsänderungen hinreichend zulassenden Belastung durch Adrenalin irgendwie verändert.

B. Physiologische Beobachtungen.

Neben diesen Beobachtungen über die Art des Adrenalineinflusses auf die Schlagtätigkeit verschiedener Herzteile boten nun unsere Herzstreifen reichlich Gelegenheit, Erfahrungen über die physiologischen Eigenschaften losgelöster, überlebender Herzteile zu sammeln. Vor allem die Gruppenbildung nach Art der Lucianischen war schon Loewe als eine häufige Äußerungsform der Schlagtätigkeit seines Herzmuskelpräparates aufgefallen. Unter den Bedingungen, unter denen diese Streifen isoliert werden und arbeiten, wäre es am naheliegendsten gewesen, analog den älteren Klärungsversuchen der Stanniusschen Ligatur eine Reizwirkung als Ursache anzuschuldigen. Schon Luciani und Langendorff haben diese Erklärung der Periodenbildung

verworfen. Während der kurze, beim Säuger nur ganz flüchtige, beim Frosch und bei der Schildkröte gleichfalls nach einiger Zeit verschwindende, durch die Atrioventrikularligatur erzeugte Stillstand nach Gaskell durch die Wirkung des Atropins als Vagusreizung erwiesen werden kann, hat sich Atropin gegen die Gruppenbildung, die Luciani und Langendorff untersucht haben, als unwirksam erwiesen. Diese Widerlegung einer Vagusreizungshypothese kann von uns auch für die nach dem hier beschriebenen Verfahren isolierten Herzstreifen bestätigt werden. Es war schon von vornherein anzunehmen, daß Eingriffe, wie die von uns zur Isolierung und Suspension vorgenommenen als gelindere oder zum mindesten nicht als schwerere zu betrachten sind als die Fadenligierung. Das betont schon Loewit (a. a. O.), wenn er der Durchschneidung mit der scharfen Schere den Vorzug wesentlich weniger eingreifender Schädigung vor der Ligatur, ja sogar vor dem Rasiermesserschnitt, bei dem das Herz mehr oder weniger gespannt werden muß, zuspricht. Alledem entsprechend haben wir bei der mehrfachen Anwendung von Atropin in großen und kleinen Dosen in frühen und späten Stadien der Überlebefrist unserer Streifen niemals eine Beseitigung, ja überhaupt keine wesentliche Beeinflussung der Gruppenbildung beobachtet. Nur in einem Falle (Versuch 3) erzeugte Atropin eine Steigerung von Frequenz und Amplitude, wie am Gesamtherzen und ähnlich wie die darauf folgende Gabe von Adrenalin, nur in 10fach höherer Dosis als dieses. In einem andern Falle, gleichfalls dem einzigen — Versuch 1 —, wurde eine leichte Kürzung der schlagfreien Pausen festgestellt (man vergleiche jedoch hierzu die im Versuchsprotokoll gemachten einschränkenden Bemerkungen). Auch hat das Atropin eine etwa der Adrenalinwirkung entgegenstehende Vagusreizung niemals in dem Sinne auszutilgen oder zu mindern vermocht, daß etwa eine Adrenalingabe, wie wir sie nach vorausgeschickter Atropinisierung hatten einwirken lassen, in ihrer Wirkung irgendwelche Verstärkung oder Erleichterung durch solche Atropinvorbehandlung hätte erkennen lassen.

Auch die Annahme einer Ermüdungsgenese lehnt schon Luciani selbst ab. Freilich führt er als scheinbar für die ursächliche Beteiligung einer Ermüdung sprechend an, daß während der Perioden eine Abnahme der Leistungsfähigkeit, d. h. der Pulsgröße zu beobachten sei. Bei uns ist nicht einmal dies der Fall, vielmehr nimmt gerade die Pulsgröße häufig im Verlauf einer Gruppe zu. Als unbedingt gegen die Ermüdung sprechend hebt Luciani hervor, daß die Anfangspulse späterer Gruppen — also nach erfolgter Erholung in der Stillstandsperiode niedriger sind als die Endpulse vorausgegangener. Dies ist in unsern Versuchen ganz besonders ausgeprägt, doch möchten wir annehmen, daß diese Erscheinung, die ja mit der von Bowditch beschriebenen Trep-

penbildung aufs engste zusammenhängt, unabhängig von der Gruppenbildung zu erörtern wäre.

Vor allem aber liefern nun unsere Versuche wichtige Beiträge zur Frage der Erstickungshypothese, auf deren Annahme die bisherigen Untersucher sehr übereinstimmend sich geeinigt haben. Da lassen denn unsere Versuche zunächst die Beobachtung machen, daß es für die Entstehung der von uns beobachteten Gruppenbildung gleichgültig erscheint, ob wir den Kammerstreifen mit oder ohne Sauerstoffdurchperlung seiner Umspülungsflüssigkeit überleben lassen. Mindestens ebenso ausgeprägt wie in denjenigen Versuchen, in denen die Sauerstoffzufuhr unterblieb, tritt die Gruppenbildung in einer größeren Zahl der anderen unter reichlicher Sauerstoffdurchleitung angestellten Versuche hervor. So konnten wir denn auch nichts von jener regelmäßigen zeitlichen Abhängigkeit des Auftretens der Gruppenbildung von dem Erstickungsverlauf beobachten, wie sie Öhrwall feststellt. Bei ihm dauerte es 7—60 Minuten nach der kompletten Sauerstoffabsperrung, bis die Gruppenbildung auftrat. Bei uns war sie meistens schon von allem Anfang an ausgeprägt, also oft genug bereits wenige Minuten nach der Lostrennung des Herzstreifens. Regelmäßig nimmt ferner bei Öhrwall die Schlaggröße in den Schlagperioden mit fortschreitender Erstickung ab. Bei uns hingegen fehlt dieses ganze Nebeneinandergehen von Erstickung und Änderung der Dauer, des Abstandes und der Schlaggröße der Schlagperioden. Auch wenn wir reichlich Sauerstoff durch das Gefäß schickten, nahm oft die Ausschlagsgröße ab, die Häufigkeit und Dauer der Stillstände zu. In der Mehrzahl der Fälle, und zwar wiederum völlig unabhängig von der Sauerstoffzufuhr nahm die Schlagleistung, die Frequenz und die Dauer der Schlagperioden zu, die Dauer der Stillstandsperioden ab, mehrfach sogar so weit, daß sie regelmäßiger Schlagtätigkeit Platz machten. Auch wenn wir die sauerstoffgesättigte Umspülungsflüssigkeit in den Fällen, in denen wir Sauerstoff ständig zuführten, durch neue im Aufbewahrungsgefäß zunächst noch nicht mit Sauerstoff gesättigte Lösung ersetzten, sahen wir keinen ungünstigen Einfluß an der Gruppenbildung. Insbesondere können wir mehrfache Beobachtungen anführen, in denen zunächst eine fortdauernde Verschlechterung der Schlagperioden und ein Zunehmen der Stillstandsperioden bis zu länger anhaltendem Stillstand aufgetreten war. Daraus müßte man dann also schließen, daß ein Erstickungseinfluß, der etwa in der Unzulänglichkeit unserer Sauerstoffzuleitung zu suchen wäre, eine immer mehr hervortretende Wirkung erzeugt hätte. Unter unverändertem Weiterbestehen solchen Erstickungsgrades aber beobachteten wir dann mehrfach die Herausbildung einer ununterbrochenen längeren Schlagperiode und selbst nach deren Beendigung eine wesentlich geringere Neigung

zur Gruppenbildung und zur Leistungsverschlechterung als vor der Aktionsperiode.

Es wäre nun kurz noch auf eine weitere Erscheinung einzugehen, die Luciani (a. a. O., S. 126) gefunden hat und Öhrwall (a. a. O., S. 49) bestätigen konnte, nämlich eine als Folge der Kammerligatur, sowohl an der Herzspitze, wie auch an höheren Kammerteilen auftretende, nach einiger Zeit, und zwar nach 5—10 Minuten nachlassende Contractur. Während Kronecker[1]) diese Contracturen Lucianis fälschlich durch Versuchsfehler erklärte, nennt Öhrwall sie mit Recht ein Zeichen des mechanischen Insultes. Diese Tonussteigerung, die auch — oder gerade — im Ruhezustand zu beobachten ist, fehlt nun bei uns vollkommen. Scheinbare Vertiefung des diastolischen Tonus während der Schlagperioden haben wir freilich mehrfach zu verzeichnen. Sie tritt gerade gegenüber dem niedrigeren Tonus der angrenzenden Stillstandsperioden hervor. Diese besonderen „Contracturen" treten zwar auch am deutlichsten in den Anfangsstadien des einzelnen Versuches hervor. Dies scheint aber auch die einzige Ähnlichkeit mit Lucianis Contracturen zu sein. Einen Hinweis, wie sich diese Tonussteigerungen erklären könnten, liefert die Beobachtung, daß sie meist im Verlauf jeder einzelnen Periode abnehmen. Nun ist aber bekannt, daß gerade im Anfangsteil der Bowditchschen Treppenbildung (s. unten), die in allen diesen Fällen nicht fehlte, die Pulse besonders gedehnt verlaufen, und auch in unseren Kurven tritt deutlich zutage, daß die Diastole in diesen Fällen scheinbarer Contractur nur deswegen nicht den Erschlaffungsgrad der Ruhepausen erreichte, weil bei dem gedehnten Ablauf der Erschlaffung sich vorzeitig bereits wieder eine neue Systole aufsetzte. Wir können also Öhrwall auch auf Grund des Fehlens echter Contracturen in dem Punkt bestätigen, daß er dem mechanischen Eingriff keineswegs die beobachteten Aktionsbesonderheiten zugeschrieben wissen will, denn wir können darüber hinaus aus dem Fehlen dieser Folgen mechanischen Insultes in unseren Versuchen schließen, daß die von uns geübte Ausschneidung, wie bereits oben ausgeführt, einen wesentlich geringeren Eingriff darstellt, als die Ligatur Öhrwalls und früherer Untersucher.

Eine dritte Erscheinung, die am Herzen unter gewissen experimentellen Bedingungen beobachtet werden kann, ist die Treppenbildung. Reizt man ein stillstehendes Herz nach einer Ruhepause rhythmisch, so sind diejenigen Treppenerscheinungen, die nach ihrem Beobachter Bowditchsche Treppe genannt sind, zu beobachten. Die Pulse sind dann im Anfang sehr niedrig und gedehnt und nehmen an Höhe zu, an Dauer ab. Eine zweite Art der Treppenbildung ist die kontinuierlich durch

[1]) Ludwigs Festgabe, Leipzig 1875, S. 192.

alle Schlaggruppen hindurchgehende Erstickungstreppe, die Öhrwall in seinen Versuchen beobachten konnte. Eine andere Form der absteigenden Treppe erhielt Öhrwall dann, wenn die Frequenz seiner elektrischen Reize zu groß war. Er beobachtete dann eine absteigende, das Spiegelbild der Bowditchschen bildende Treppe innerhalb der einzelnen Perioden.

Die letzte dieser Treppenbildungen haben wir nur in einem einzigen Versuch beobachten können, ohne daß wir aus diesem, den übrigen ganz analog angeordneten Versuch irgend etwas über die Entstehungsbedingungen auszusagen vermöchten. Mit großer Regelmäßigkeit beobachteten wir dagegen eine Treppe nach Art der Bowditchschen. In jeder einzelnen Periode nehmen die Kontraktionen allmählich an Höhe beträchtlich zu, sich dabei mehr oder weniger asymptotisch auf ein gleichmäßiges Systolenmaximum einstellend. Die Dehnung der Anfangskontraktionen trat bei uns nicht regelmäßig hervor, die Frequenz nahm gewöhnlich im Verlauf des Treppenanstieges wie überhaupt gegen Ende einer jeden Gruppe hin ab. Über die Entstehungsbedingungen dieser von uns beobachteten, der Bowditchschen offenbar sehr nahestehenden Treppenbildung lassen unsere Versuche eindeutige Aussagen nicht zu. Unsere Treppen unterscheiden sich insofern von den von Öhrwall[1]) studierten, als Atropin den seinigen entgegenwirkt, während es in unseren Versuchen auch auf diese Erscheinung ohne Einfluß blieb. Öhrwall entnimmt seinen Versuchen, daß, je vorgeschrittener das Absterbe- oder Erstickungsstadium des Herzteiles sei, um so leichter die Treppe eintrete. Im weiteren Verlauf seiner Erstickung prägt sich die Treppenbildung immer mehr aus. Alle solche Regelmäßigkeiten konnten wir nicht beobachten. Dagegen ergibt sich auch aus unseren Versuchen, daß, wie dies Öhrwall für die Treppenbildung im Gegensatz zur Gruppenbildung hervorhebt, die Treppe keineswegs nur als Erstickungssymptom aufzufassen ist, wiewohl Öhrwall für seine Fälle sie als ein solches erwiesen hat. Auch nach unseren Versuchen kann man schließen, daß die Treppe zwar nicht gerade als eine unter physiologischen Verhältnissen auftretende Erscheinung zu betrachten ist, daß sie aber (und zwar nicht nur „mutmaßlich", wie sich Öhrwall ausdrückt) auch durch andere Umstände als die Erstickung herbeigeführt werden kann.

Zusammenfassung.

Aus den hier mitgeteilten Untersuchungen lassen sich zusammenfassend die folgenden Ergebnisse entnehmen:

[1]) Skand. Archiv f. Physiol. 7. 235. 1897.

A. Physiologisches:

1. Nach der von Loewe beschriebenen Methode lassen sich Muskelstreifen aus allen Teilen des Froschherzens, insbesondere auch ganglienarme Streifen aus tiefen Kammerteilen, stundenlang in rhythmischer Schlagtätigkeit überlebend erhalten.

2. Auch an solchen überlebenden Herzstreifenpräparaten lassen sich häufig die am überlebenden Gesamtherzen beobachteten Erscheinungen der Gruppen- und Treppenbildung feststellen.

3. Die von den bisherigen Untersuchern übereinstimmend angenommene Erklärung der Gruppenbildung (Lucianische Perioden) als einer Erstickungserscheinung läßt sich nach den Beobachtungen am Herzstreifenpräparat nicht aufrechterhalten.

4. Auch für die Treppenbildung (Bowditchsche Treppe) ist eine solche mehrfach angenommene Erstickungsgenese nach den hier mitgeteilten Untersuchungen unzutreffend.

5. Beide Erscheinungen treten unabhängig von dem Grade der Sauerstoffversorgung, ferner auch unabhängig von dem Gangliengehalt des Herzpräparates auf.

B. Pharmakologisches:

6. Adrenalin ist auch am schlagend überlebenden Herzstreifenpräparat wirksam. In großen Zügen unterscheidet sich seine Wirkung an diesem Präparat nicht von seiner Wirkung auf das gesamte, unter Erhaltung der Acceleransapparate überlebende Herz.

7. Die Adrenalinwirkung ist unabhängig von dem Gangliengehalt des Herzstreifens.

8. Wie an anderen Organen sind auch am Herzmuskelstreifen mitunter bereits niedrigste Adrenalindosen wirksam.

9. Hohe Adrenalindosen können am Herzmuskelstreifen lähmend wirken.

10. Die Adrenalinwirkung am Herzmuskelstreifen erstreckt sich nicht immer gleichmäßig auf die Förderung sämtlicher Funktionen des Herzens. Mitunter tritt nur eine Beschleunigung der Frequenz, mitunter nur eine Vergrößerung der Schlaghöhe hervor.

11. Die „wiederbelebende“ Wirkung des Adrenalins ist ziemlich begrenzt. Seine Befähigung zur Wiedererweckung erloschener rhythmischer Schlagfähigkeit bleibt hinter derjenigen einfacher mechanischer Reize wesentlich zurück.

12. Auch die Atropinwirkung am Herzmuskelstreifen zeigt keine wesentliche Verschiedenheit von der am Gesamtherzen.

Literatur.

1. Loewit, Archiv f. d. ges. Physiol. **23**, 313. 1880.
2. Gaskell, Journ. of Physiol. **4**, 43. 1883—1884.
3. Hoffmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **60**, 142. 1895.
4. Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, Leipzig 1903, S. 91.
5. Gerlach, Virchows Archiv **66**, 211. 1876.
6. Olliver und Schäfer, Journ. of Physiol. **17**, 9. 1894—1895.
7. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **38**, 99. 1897.
8. Boruttau, Archiv f. d. ges. Physiol. **78**, 97. 1899.
9. Cleghorn, Amer. Journ. of Physiol. **2**, 273. 1899.
10. Hedbom, Skand. Archiv of Physiol. **8**, 147. 1898.
11. Hering, Archiv f. d. ges. Physiol. **99**, 245. 1903.
12. Luciani, Arbeiten aus der physiol. Anstalt Leipzig 1873, S. 194.
13. Roßbach, Sächs. Ber. **26**, 193. 1874.
14. Sokolow und Luchsinger **23**, 294. 1880.
15. Langendorff, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1884, Suppl., S. 103.
16. Öhrwall, Skand. Archiv f. Physiol. **8**, 46. 1898.
17. Straub, Schmiedebergs Archiv **45**, 46. 1901.
18. Schelske, Meißners Jahresbericht 1860, S. 527.
19. Cyon, Sächs. Ber. **18**, 271. 1866.
20. Stewart, Journ. of. Physiol. **13**, 119, 124, 130. 1892.
21. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **43**, 286. 1899.
22. Krönecker, Ludwigs Festgabe, Leipzig 1875, S. 192.
23. Öhrwall, Skand. Archiv f. Physiol. **7**, 235. 1897.

Lebenslauf.

Ich bin am 8. Juli 1890 zu Hannover geboren. Ich besuchte das Kaiser-Wilhelm-Gymnasium zu Hannover, von dem ich Ostern 1910 mit dem Zeugnis der Reife entlassen wurde. Zuerst studierte ich zwei Semester Philologie in München, dann in Göttingen Medizin, wo ich am 13. Februar 1913 meine ärztliche Vorprüfung bestand. Ich ging dann nach Greifswald und diente dort vom 1. April bis zum 30. September das erste halbe Jahr meiner militärischen Dienstpflicht. Im Wintersemester 1913/14 studierte ich in Berlin, im Sommersemester 1914 in Göttingen. Bei Kriegsausbruch rückte ich als Feldunterarzt mit der Kriegslazarettabteilung X. A.-K. ins Feld. Ende Oktober 1914 kam ich wieder zurück in die Heimat, da ich an Scharlach und Nierenentzündung erkrankt war. Von Dezember 1914 bis zum 30. September 1916 war ich am Res.-Laz. VI zu Hannover tätig. Am 1. Oktober 1916 wurde ich an das Göttinger Res.-Laz. I versetzt und gehöre zur Zeit dem Res.-Laz. II zu Göttingen an. Am 24. Mai 1917 habe ich hier meine ärztliche Prüfung bestanden.

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.